電顕所見で確定診断し得た clear cell sarcoma の 1 例

米倉健太郎 吉井 典子 大山 公崇 馬場 千晶
米良健太郎 内宮 礼嗣 金蔵 拓郎 神崎 保

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻感覚器病学講座皮膚疾患学

要旨 46 歳，女性。2003 年 5 月に左第 1 趾の径約 1 cm の腫瘤を近医内科で切除された。その後同部に再発を認め，再切除をしたが更に同部にびらんを伴う腫瘤が再発し，2004 年 5 月には径約 4 cm となり，近医外科で再々切除した。病理組織標本で SCC の診断となったため，精査，加療目的で当科へ紹介された。皮膚病変部及び FDG-PET で集積を認めた左鼠径リンパ節の摘出標本で HE 染色と免疫染色を行った。皮膚病変では S-100 protein, cytokeratin, vimentin が，転移リンパ節では S-100 protein, HMB-45, MART-1, CEA, vimentin が陽性で，上皮系の悪性腫瘍や悪性黒色腫などが考えられた。転移リンパ節に肉眼的に黒褐色に見える部分があり，同部位を電顕で観察し，細胞質内にメラノソームを多数認めたことより，clear cell sarcoma と診断確定した。

A case of clear cell sarcoma diagnosed by electron microscopic observation

Kentaro YONEKURA, Noriko YOSHII, Kimitaka OHYAMA, Chiaki BABA, Kentaro MERA, Hiroshi UCHIMIYA, Takuro KANEKURA and Tamotsu KANZAKI

Department of Dermatology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

A 46-year-old woman visited our clinic with a history of a tumor on her left great toe. The tumor was excised twice by a local physician. No histological examination was performed for the first tumor. The recurrent tumor was diagnosed as spindle cell type squamous cell carcinoma with residual tumor cells at the surgical margin. Histologically, the tumor was composed of round or polygonal cells with clear cytoplasm and vesicular nuclei. Immunohistochemically, the tumor was positive for vimentin and NSE, partly positive for S-100, cytokeratin, but negative for HMB-45, MART-1 and Leu-7. Left inguinal lymph node swellings were excised. Histological features were the same as the tumor of the toe and it was immunohistochemically positive for S-100, HMB-45, MART-1 and CEA, partly positive for vimentin, and negative for cytokeratin and Leu-7. In transmission electron microscopy, free immature melanosomes were found in the tumor cells. Although it is difficult to distinguish between clear cell sarcoma, fibrosarcoma and spindle cell-shaped squamous cell carcinoma, we successfully diagnosed this tumor as clear cell sarcoma by electron microscopic studies. [*Skin Cancer (Japan)* 2006 ; 21 : 158-163]

Key words : Clear cell sarcoma, Melanosome, Electron microscopy

はじめに

Clear cell sarcoma は、稀な軟部組織悪性腫瘍であり、1965 年に Enzinger¹⁾により提唱された。本症の腫瘍細胞はメラニン産生能を有し、メラノサイト由来とする説が有力である。免疫組織学的に S-100 protein, HMB-45 が陽性であるため悪性黒色腫の近縁疾患として取り扱われており、malignant melanoma of soft parts と呼称される。今回我々は、皮膚病巣の病理組織では確定診断が困難で、転移リンパ節の電顕病理学的所見から診断を確定した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：46 歳、女性

初 診：2004 年 6 月 2 日

家族歴・既往歴：特記事項なし。

現病歴：2003 年 5 月左第 1 趾に径約 1 cm の皮下腫瘍が出現し、近医内科で切除された。数ヵ月後に同部位に再び紅色の皮下腫瘍が出現し、再切除した。これら 2 回の切除時には、病

理組織検査は行われなかった。2 回目の切除から約半年後に同部位に再び皮下腫瘍が出現し徐々に増大した。2004 年 2 月には径約 1.5 cm のやや隆起した皮下腫瘍を認めた（図 1 左）が放置していた。腫瘍はさらに増大し径約 4 cm となったため、2004 年 5 月 11 日に近医で 3 回目の切除が行われた。病理で squamous cell carcinoma (SCC) と診断され、精査及び加療目的で 6 月 2 日に当科へ紹介入院となった。

現 症：左第 1 趾に約 4 cm の手術瘢痕を認めた（図 1 右）。左鼠径にはリンパ節と思われる 1 cm 大の皮下腫瘍を触知した。

画像所見：胸腹部単純エックス線、頭部から骨盤までの CT および FDG-PET を施行した。右肺 S1 に径約 1 cm の結節を 2 個、S4 に径約 2 cm の結節を 2 個認め、いずれも転移と考えられた。左鼠径リンパ節にも 1 cm 大の転移を疑わせる集積を認めた（図 2）。

左鼠径リンパ節を摘出し、前医で切除された皮膚病変とともに病理組織学的検討を行った。

皮膚病理組織学的所見：前医での切除標本の組織所見は、表皮と非連続性に真皮内に胞巣様構造を呈する稠密な腫瘍細胞の増殖を認めた。腫瘍細胞は主に卵円形から円形の核を持つ小型

図 1. 左：2004 年 2 月の再発巣。径約 1.5 cm のやや隆起した皮下腫瘍を認めた
右：2004 年 6 月当科初診時の現症。前医での切除瘢痕を認めるのみであった

から中型の細胞で、核小体が明瞭であり、胞体は類円形で好酸性の細胞質を持ち、一部に淡明なものも認めた。また、一部に柵状に配列する

紡錘形の細胞も認められた(図3)。

皮膚免疫組織学的所見：S-100 protein, Cytokeratin がそれぞれ一部に陽性、Vimentin, NSE

図2. 胸部単純X線写真(左)では右肺野に3個の異常陰影がみられ、FDG-PET(右)では右肺、左鼠径リンパ節にそれぞれ1カ所ずつ異常集積を認めた

図3. 前医での原発巣の切除標本。H-Eでは腫瘍細胞は主に卵円形から円形の核を持つ小型から中型の細胞で、核小体が明瞭であり、胞体は類円形で好酸性の細胞質を持ち、一部に淡明なものも認めた。S-100 protein 陽性細胞はほとんどが類円形の細胞で、cytokeratin 陽性細胞は紡錘形であった。Vimentin も陽性であった

はびまん性に陽性、HMB-45、MART-1、CEA、PAS、CD34、Leu-7は陰性であった。S-100 protein 陽性細胞はほとんどが類円形の細胞で、Cytokeratin陽性細胞は紡錘型であった(図3)。この段階で、軟部組織の肉腫、上皮系の悪性腫瘍などが鑑別として考えられたが、診断確定には至らなかった。

リンパ節の病理組織学および免疫組織学的所見：径約1 cmのリンパ節を2個認めた。半割すると肉眼的に黒褐色の部分を観察された。H-E染色では腫瘍細胞は核小体の明瞭な類円形の核を持ち、一部にメラニン顆粒が認められた(図4)。免疫染色ではS-100 proteinが陽性、Vimentin、HMB-45、MART-1、CEAが一部に陽性、Cytokeratin、CD34、Leu-7、NSEは陰性であった(図4)。

電子顕微鏡所見：肉眼的に黒褐色であった部分をホルマリン固定材料からの戻し標本を作製して電子顕微鏡で観察した。腫瘍細胞は、類円

形または紡錘形で明瞭な核小体を有する比較的大型の核を持ち、胞体内に豊富なグリコーゲン、ライソゾーム、ミトコンドリアを認めた。一部の細胞では多数のメラノソームが観察された(図5)。

以上の所見より、Clear cell sarcoma (TXN2b M1b Stage IV)と診断した。

臨床経過：左第1趾の追加切除を加え、DAC-Tam療法(CDDP、DTIC、ACNU、tamoxifen)を2クール施行した。肺の転移巣4個のうち3個が消失したが、S4の1個が2×2.7cmに増大した。PDと考えたが、この時点でFDG-PET、CTで他部位に転移を認めなかったため、肺の腫瘍切除を行った。その後もDAC-Tam療法を継続したが、6クール終了した2005年1月にFDG-PETを施行したところ全身に多発性の転移を認めたため、化学療法は中止し対症療法のみとした。初診から8ヵ月目の2005年2月に脳転移による脳ヘルニアのため永眠された。

図4. 左鼠径リンパ節の病理組織所見。H-Eでは腫瘍細胞は核小体の明瞭な類円形の核を持ち、一部にメラニン顆粒が認められた。S-100 proteinが陽性、vimentin、HMB-45が一部に陽性であった

図5. リンパ節のホルマリン固定材料からの戻し標本による電子顕微鏡所見. 腫瘍細胞の胞体内に多数のメラノソームが観察された

考 案

Clear cell sarcoma は、1965 年に Enzinger¹⁾ により提唱された、若年成人の四肢に好発する軟部組織悪性腫瘍である。本腫瘍では S-100 protein, HMB-45 が陽性になること、腫瘍細胞の一部にメラニンが認められることより、メラニン産性能を有する神経外胚葉由来細胞の軟部組織腫瘍と考えられ、malignant melanoma of soft part と呼ばれている。

組織学的には、淡明ないし好酸性の胞体を持ち、核小体が明瞭な類円形あるいは紡錘形の細胞が、胞巣状あるいは柵状の増殖を示すのが特徴である。腫瘍細胞の一部はメラニンを有し、免疫染色で S-100 protein, HMB-45, Leu-7, NSE, Vimentin 陽性が特徴とされている²⁾。また、本症に特徴的な染色体異常³⁾や、遺伝子⁴⁾も報告されている。

本症例では、HE 染色では主に好酸性で一部淡明な胞体を持つ、核小体が明瞭な類円形の細胞が主体で一部に紡錘形の細胞を認めた。免疫染色では、原発巣では S-100 protein, Vimentin は陽性を示したが、HMB-45, MART-1, Leu-7, NSE は陰性であった。これらの所見より、当初は軟部組織系の肉腫または上皮系の悪性腫瘍を考えた。転移リンパ節の免疫染色で S-100 protein, HMB-45, MART-1, Vimentin が陽性、Leu-7, NSE は陰性であり、電顕組織で腫瘍細胞

胞の細胞質内にメラノソームを認めた。以上の所見から、clear cell sarcoma, malignant melanoma などが鑑別としてあげられた。染色体解析では、G-band 法で腫瘍細胞に染色体異常が認められたが、本腫瘍に特徴的とされる t (12; 22) (q13; q12) は認められなかった。淡明な胞体をもつ腫瘍細胞が胞巣状増殖をとっていることおよび電顕所見で細胞質内のメラノソームを認めたことから clear cell sarcoma と診断した。

本症例では前医で切除が繰り返された際に、病理組織診断がなされなかったことで、診断を困難にさせた可能性がある。しかし、転移リンパ節の病理診断において、HE 染色、免疫染色の所見のみでなく、電子顕微鏡的観察でメラノソームを証明できたことが診断の上で有用であった。遺伝子診断など診断技術が進歩している中で、電子顕微鏡を含めた形態診断の重要性を示す症例であった。

本論文の要旨は第 31 回日本電顕皮膚生物学会学術大会、第 21 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会で報告した。

文 献

- 1) Enzinger FM: Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses. aponeuroses: an analysis of 21 cases. Cancer, 18: 1163-1174, 1968

- 2) 生越 章, 本山 悌一, 深瀬 真之, 渡辺 英伸 :
明細胞肉腫とその類似腫瘍－免疫組織化学の有用性－. 病理と臨床, 11 : 1335-1341, 1993
- 3) Bridge JA, Borek DA, Neff JR, et al : Chromosomal abnormalities in clear cell sarcoma : Implication for histogenesis. Am J Clin Pathol, 93 : 26-31, 1990
- 4) Zucman J, Delattre O, Desmaze C, et al : EWS and ATF-1 gene fusion induced by t (12 ; 22) translocation in malignant melanoma of soft parts. Nature Genetics, 4 : 341-345, 1993